

FORMULAIRE STAGE Recherche-M2 BBSG
(période de stage : du 5 janvier 2016 au 3 juillet 2016)

Titre du stage 1: Prédiposition génétique au sepsis chez l'homme : à la recherche *in silico* de mutations fonctionnelles modifiant la séquence de la protéine ou le niveau d'expression du gène

Titre du stage 2: Prédiposition génétique au sepsis chez l'homme : de la recherche *in silico* de mutations situées dans des régions cis-régulatrices à la validation expérimentale des mutations candidates

Laboratoire (intitulé, adresse, site web) : TAGC/INSERM U1090 163, avenue de Luminy - case 928 13288 Marseille cedex 09 Tel +33 (0)491 82 87 23 Fax +33 (0)491 82 87 01

Equipe : maladies multifactorielles
Maitre de stage : Pascal Rihet
E-mail : Pascal Rihet <pascal.rihet@univ-amu.fr>
Téléphone : 04 91 82 87 23

Notre équipe dispose de données cliniques et de génotypes pour 1 million de SNPs et 1400 patients. Nous avons ainsi identifié plus de 150 SNPs associés au choc septique et/ou à la mortalité liée au sepsis sur la base d'une étude d'association pangénomique (GWAS, Genome-Wide Association Study) ; il est probable que les SNPs causaux soient des SNPs en déséquilibre de liaison génétique avec les SNPs associés. Ces résultats acquis permettent d'envisager deux stages, l'un étant exclusivement bioinformatique (stage 1), l'autre comprenant une partie bioinformatique et une partie expérimentale (stage 2). L'idée est d'identifier à terme des SNPs causant la maladie.

Descriptif du stage 1. L'objectif du stage sera de proposer des SNPs susceptibles de modifier le niveau d'expression du gène ou bien d'altérer la fonction de la protéine. Dans un premier temps, l'étudiant(e) identifiera tous les SNPs qui n'ont pas été génotypés dans l'étude mais qui sont, sur la base des données du projet 1000 génomes, en fort déséquilibre de liaison génétique avec les SNPs associés à la maladie. Il ou elle recherchera parmi ces SNPs ceux qui introduisent un changement majeur dans la séquence de la protéine (par exemple un codon stop). Ensuite, il ou elle exploitera les bases de données du TAGC et les données publiques pour identifier des SNPs localisés dans un site potentiellement cis-régulateur (promoteur, enhancer, super-enhancer) en se basant sur des données de ChIP-seq, d'hypersensibilité à la DNase I, et sur une analyse de motifs. Il ou elle identifiera les cellules dans lesquelles les mutations potentiellement fonctionnelles modifieraient la fonction moléculaire ou le niveau

d'expression génique et ainsi un phénotype cellulaire lié à la physiopathologie du sepsis. Il ou elle testera l'enrichissement des SNPs associés au sepsis et situés dans des super-enhancers spécifiques d'un type cellulaire (voire tissulaire) afin de proposer un modèle cellulaire qui serait particulièrement pertinent pour une validation expérimentale ultérieure.

Descriptif du stage 2. La recherche *in silico* de mutations situées dans des régions cis-régulatrices sera focalisée sur un locus particulier choisi parmi les 50 loci associés; les méthodes bioinformatiques utilisées par l'étudiant(e) seront les mêmes que celles indiquées dans le sujet 1. Nous choisirons un locus contenant un gène exprimé dans un type cellulaire connu pour être impliqué dans la physiopathologie, et choisirons ainsi le modèle cellulaire. Il ou elle testera la liaison des protéines nucléaires extraites de la cellule à la séquence contenant l'allèle sauvage d'une part et l'allèle muté d'autre part (méthodes EMSA et CHIP). Il ou elle cherchera à identifier les facteurs de transcription concernés (méthodes super-shift, électrophorèse, électrotransfert et immunoblot); les analyses de motifs et les données publiques de CHIP-seq seront utiles pour proposer des candidats prioritaires.

Publications récentes:

Audrey Brisebarre, Brice Kumulungui, Serge Sawadogo, Alexandre Atkinson, Séverine Garnier, Francis Fumoux, Pascal Rihet (2014) A genome scan for *Plasmodium falciparum* malaria identifies quantitative trait loci on chromosomes 5q31, 6p21.3, 17p12, and 19p13. *Malaria journal* 13: 1. May.

Maria Hernandez-Valladares, Pascal Rihet, Fuad A Iraqi (2014) Host susceptibility to malaria in human and mice: compatible approaches to identify potential resistant genes. *Physiological genomics* 46: 1. 1-16 Jan.

Alexandre Atkinson, Severine Garnier, Sarwat Afridi, Francis Fumoux, Pascal Rihet (2012) Genetic variations in genes involved in heparan sulphate biosynthesis are associated with *Plasmodium falciparum* parasitaemia: a familial study in Burkina Faso. *Malar J* 11: 1. 108 Apr.

Mathilde Fauconnier, Jennifer Palomo, Marie-Laure Bourigault, Sandra Meme, Frédéric Szeremeta, Jean-Claude Beloeil, Adeline Danneels, Sabine Charron, Pascal Rihet, Bernhard Ryffel, Valérie F J Quesniaux (2012) IL-12R β 2 Is Essential for the Development of Experimental Cerebral Malaria. *J Immunol* 188: 4. 1905-1914 Feb.

D Lemaire, T Barbosa, P Rihet (2012) Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Braz J Med Biol Res* 45: 5. 376-385 May.